

# 芳香環における一酸化炭素の効率的導入反応及び関連する変換反応研究

著者	飯塚 宗明
号	41
学位授与番号	405
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/36693">http://hdl.handle.net/10097/36693</a>

氏 名（本籍）  
飯塚 宗明

学 位 の 種 類  
博 士（薬 学）

学 位 記 番 号  
薬 博 第 4 0 5 号

学位授与年月日  
平成 20 年 3 月 25 日

学位授与の要件  
学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科、専 攻  
東北大学大学院薬学研究科  
（博士課程）創薬化学専攻

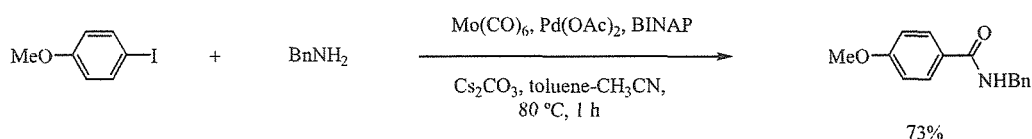
学 位 論 文 題 目

芳香環における一酸化炭素の効率的導入反応及び関連する変換  
反応研究

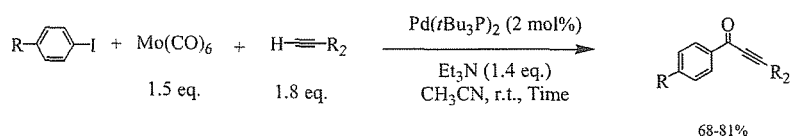
論 文 審 査 委 員  
(主 査) 教 授 根 東 義 則  
教 授 徳 山 英 利  
教 授 岩 渕 好 治

## 論文内容要旨

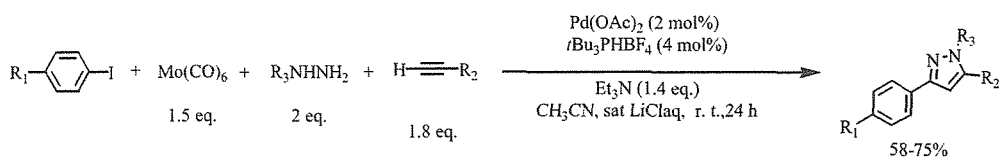
カルボニル基は様々な有機化合物に含まれるだけでなく、さまざまな試薬と反応し多くの有機化合物へ変換することができる。そのため多くの有機化合物はカルボニル化合物からの変換で行うことができる。即ちカルボニル化合物の効率的合成の多くの有機化合物の効率的合成を可能にすることが期待できる。そのため多くのカルボニル化合物の構築反応が研究されている。カルボニル化合物の構築反応で、一酸化炭素は遷移金属により容易に有機化合物に導入することができ多くのカルボニル化合物を構築できる。また、一酸化炭素は安価に製造することができるため工業的に重要な反応の一つである。また、実験室での小スケール合成でも高い官能基共存性を有し効率的にカルボニル化合物を合成することができるため、天然物合成などに利用されてきた。しかし、一酸化炭素は非常に毒性の高い気体でありその取扱いは非常に危険で、細心の注意を要する。特にこのことは実験室での小スケール合成には不向きである。 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ は室温では安定な固体であるが、加熱条件や配位子を用いることにより容易に一酸化炭素を放出することが知られている。当研究室の山崎は $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を用いた系内発生一酸化炭素を用いた芳香族アミド化反応に成功している。<sup>1)</sup>



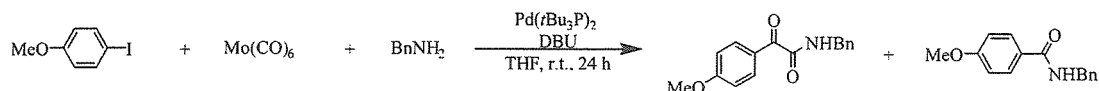
また芳香族ハロゲン化物、一酸化炭素、末端アルキンに対しPd触媒を用いて形成されるアルキニルケトン複素環の重要な合成中間体である。そこで $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を一酸化炭素ガスの代わりに用いて芳香族アルキニルケトン類の構築反応を行った。 $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ を触媒とすることで、対応するアルキニルケトンを選択的に得ることができた<sup>2)</sup>。



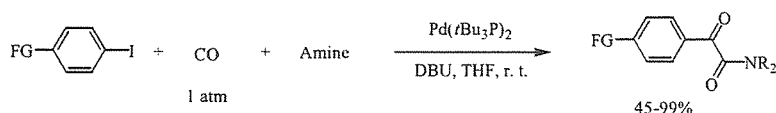
次にヒドラジンを添加しピラゾール類の構築反応を試みた。飽和 $\text{LiCl}$ 水溶液を用いることで対応するピラゾールを得ることができた<sup>2)</sup>。



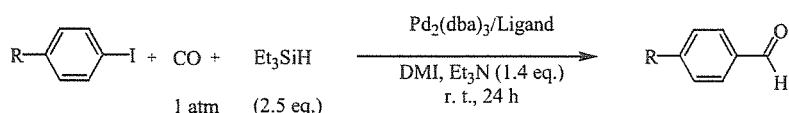
次に求核試薬としてアミンを用いて室温下における系内発生一酸化炭素を用いた芳香族アミド化反応の開発を試みた。



このとき当初目的としたアミドは十分に得ることができなかったが、一酸化炭素が2つ導入された $\alpha$ -ケトアミドが主生成物として得られた。一酸化炭素が2つ導入される反応は山本らにより高压条件下で反応させることで開発された。また DABCO を用いることで常温常圧における反応が報告されている。<sup>3)</sup>しかし、電子求引基を有した芳香族ハロゲン化物ではアミド化反応が選択的に進行するために常温常圧下における反応の成功例はない。そこで、Pd(*t*Bu<sub>3</sub>P)触媒として、DBU を塩基として用いて $\alpha$ -ケトアミド合成の検討を行うこととしたところ 4-ヨードニトロベンゼンと強力な求核性を持つピロリジンにおいても高い選択性で対応する $\alpha$ -ケトアミドを得ることが分かった。<sup>4)</sup>



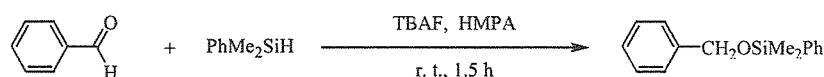
次に求核剤としてヒドロシランを用いて芳香族アルデヒドの構築を行うこととした。ホルミル化反応においては *t*Bu<sub>3</sub>P を用いなくても高い選択性で対応するアルデヒドが得られることが分かった。



Entry	R	Ligand	Yield(%)
1	NO <sub>2</sub>	<i>t</i> Bu <sub>3</sub> PHBF <sub>4</sub>	84 <sup>1)</sup>
2	NO <sub>2</sub>	-	97
3	NO <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	<45
4	OMe	PPh <sub>3</sub>	89

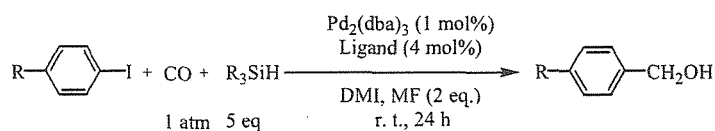
1) DMF was used as solvent.

ヒドロシランはフッ化物塩を用いることで、アルデヒドを還元し、アルコールを与えることが知られている。<sup>5)</sup>



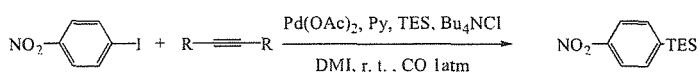
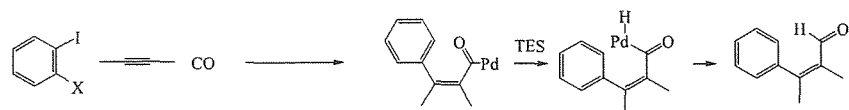
91%

フッ化物イオンを用いることで形成されたアルデヒドが還元されることで、ベンジルアルコール誘導体を得ることに成功した。

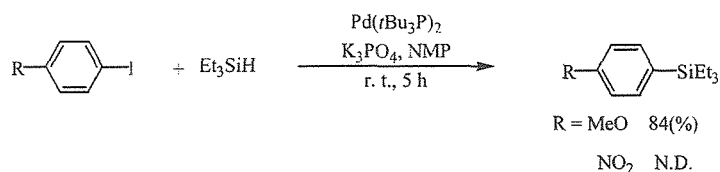


Entry	R	Ligand	R <sub>3</sub> SiH	MF	Yield (%)
1	NO <sub>2</sub>	-	Et <sub>3</sub> SiH	KF	76
2	CH <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	PhMe <sub>2</sub> SiH	RbF	42
3	OMe	PPh <sub>3</sub>	PhMe <sub>2</sub> SiH	RbF	59

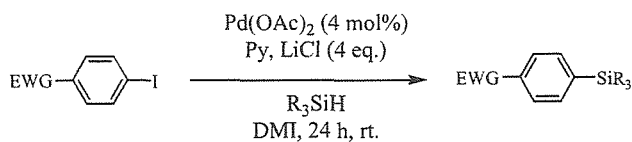
次にホルミル化反応の条件に内部アルキン反応させることで下記のような反応経路を仮定して  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドの構築を試みた。



ピリジン、塩化物イオンを添加して反応させた時目的とするアルデヒドは得られなかったが、アリールシラン誘導体を得ることができた。Pdを触媒とした芳香族ハロゲン化物とヒドロシランとのカップリング反応は電子求引基を有した場合脱ハロゲン化反応が選択的に進行するため成功例は少ない。<sup>6)</sup>



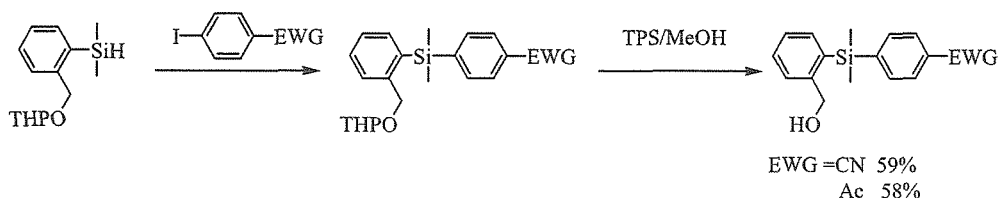
そこで電子求引基を有する芳香族ハロゲン化物のシリル化反応を検討することとした。<sup>7)</sup>



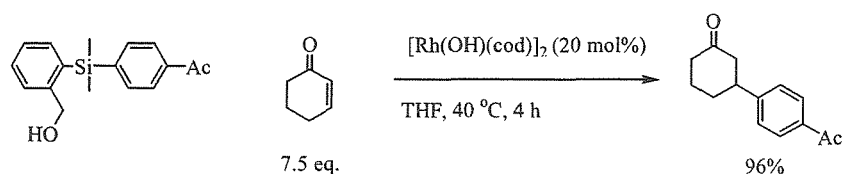
Entry	R	R <sub>3</sub> SiH	Si : H	Yield(%)
1	NO <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub>	8:2	51
2	COOMe	Et <sub>3</sub>	4:6	35
3	NO <sub>2</sub>	PhMe <sub>2</sub>	9:1	47
4	COOMe	PhMe <sub>2</sub>	9:1	82
5	3-Py	PhMe <sub>2</sub>	-	87
6	NO <sub>2</sub>	Ph <sub>3</sub>	-	70
7	COOMe	Ph <sub>3</sub>	10:0	91

1) DMF was used as solvent.

またジメチルフェニルシランの2位にヒドロキシメチル基を有したヒドロシラン誘導体の構築を検討することとした。



形成されたアリールシラン誘導体は Rh を触媒として用いることで 1, 4 付加反応が可能である。<sup>8)</sup>



以上のように  $t\text{Bu}_3\text{P}$  を配位子として用いることにより、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$  を用いたアルキニル化カルボニル化反応、一酸化炭素ガスを用いた常温常圧下における  $\alpha$ -ケトアミド合成に成功した。また常温常圧下における芳香族ヨウ化物のヒドロシランを用いたカルボニル化反応では  $t\text{Bu}_3\text{P}h$  は必要ではなかったが選択的に反応し、用いる塩基により、 $\text{Et}_3\text{N}$  を用いた時は芳香族アルデヒド、フッ化物塩を用いた時はベンジルアルコール誘導体を与えることを見出した。さらに  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒド合成の検討中にピリジンと塩化物イオンを共存させた時アリールシラン誘導体 that 得られることが分かった。

- 1) Yamazaki, K.; Kondo, Y. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 121.
- 2) Iizuka, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5180.
- 3) Uozumi, Y.; Arai, T.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5272.
- 4) Iizuka, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 1739.
- 5) Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405.
- 6) Yamanoi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9607.
- 7) Iizuka, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* in press
- 8) Nakao, Y.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137.

## 審査結果の要旨

パラジウム触媒を用いる有機ハロゲン化合物のカルボニル化反応は、カルボン酸誘導体、ケトン誘導体などを合成する上で重要な反応である。従来一酸化炭素ガスが用いられ、時として加圧下高温にて反応を行うことがあるが、一酸化炭素は有毒でありその取扱には細心の注意を有する。カルボニル化反応をより温和な条件で進行させるためには、パラジウムの酸化的な付加を促進するとともに、中間体であるアシルパラジウム錯体の形成も促す必要があるものと考えられる。飯塚宗明氏は芳香族ヨード化合物を用いて反応条件の検討を行い、立体的にかさ高くまた電子密度の高い配位子であるトリ-*n*-ブチルホスフィンを用いた場合に良好な結果が得られることを見いだした。これまでの反応条件では、芳香環上に電子求引基を有する場合、ダブルカルボニル化反応は進行しがたいことが知られていたが、この配位子を用いることにより、ニトロ基を有する基質においても円滑にダブルカルボニル化が進行し、良好な収率でケトアミド誘導体を得られることを明らかにした。さらに、求核剤としてアミン類の代わりに、末端アセチレン類を用いることにより、アルキニルケトン誘導体を得られることを示している。とくに電子求引基を有する場合にはカルボニルが挿入されずに直接エチニル基の導入される反応が優先されることが知られていたが、この反応条件によりこの難点を克服することが可能となった。このエチニルケトン類は芳香族ヘテロ環を合成する際の重要な中間体にもなり、ピラゾール類、イソキサゾール類の合成についても検討を行っている。また、芳香族アルデヒドの合成法として還元剤の存在下にカルボニル化反応を行う手法があるが、還元剤としてトリエチルシランを用いまた反応系にフッ化物アニオンを存在させることにより直接ヒドロキシメチル基を芳香環に導入できることを見いだした。ヒドロキシメチル基は有機合成上有用な置換基であり、また医薬品化学においても利用価値の高い官能基である。さらにカルボニル化反応に関して一酸化炭素の代わりにモリブデンヘキサカルボニル錯体を用いることができることも明らかにした。また芳香族ケイ素化合物は近年有機合成においてその有用性が認められつつある化合物であるが、芳香環上に官能基を有するものについては合成法がまだ限られている。この点についてもパラジウム触媒を用い、配位子と添加剤を種々検討し、一般性の高いケイ素化反応を見いだした。これらの反応は、医薬品開発を志向する合成化学に新しい自由度を与えるものであり利用価値の高い反応であると考えられる。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。